Tendencias

Nuevas expectativas de tratamiento

Assumpció Chiva, 99 años, con los médicos que le hicieron el trasplante fecal, Juan Pablo Horcajada, jefe de infecciosos del Mar, y Roberto Güeri, experto en el trasplante

Repoblación intestinal

El hospital del Mar ya ha realizado cinco trasplantes de microbiota en casos desesperados de infecciones recurrentes

ANA MACPHERSON
Barcelona

Assumpció Chiva se moría. Llevaba semanas sin retener nada en su aparato digestivo. "Como una fuente", describe ella misma. Una continua diarrea que la tenía ya sin ningunas ganas de vivir. La trasladaron a cuidados paliativos en el centro Fórum del hospital del Mar. Sufría una infección recurrente en su intestino por *Clostridium difficile*, un enemigo muy habitual en la flora intestinal, que se convierte en predominante desequilibrando todo cuando los antibióticos machacan a sus competidores.

Ella no respondía a los tratamientos y las recaídas la habían llevado a esta situación extrema. Cuando ya había tirado la toalla –Assumpció y todos los suyos– su doctora Lolo Sánchez le propuso "lo que al principio pensé sinceramente que era una atrocidad. Un trasplante de heces. Pero puede ser de tu hijo, me dijeron. Bueno, si es así...".

Le hicieron el trasplante después de una amplia lista de análisis a su donante, su hijo Francesc. "No noté dolor, ni mal olor ni nada parecido, y fui mejorando. En días. Y ya ves". Espléndidos 99 años, dos más que cuando creyó que moría envuelta en un malestar infinito.

Ella es el segundo paciente que el equipo de enfermedades infecciosas del hospital del Mar trata con heces prestadas por un familiar para repoblar la microbiota intestinal. El objetivo es que esa repoblación le devuelva el equilibrio y combatir así el pernicioso predominio del *clostridium* que intoxicaba una y otra vez el intestino. El servicio de enfermedades infecciosas del hospital del Mar ya ha realizado cinco trasplantes de heces (o fecales o de microbiota). También han llevado a cabo esta opción terapéutica, de momento extrema, solo en casos desesperados, en Bellvitge y otros centros españoles como Ramón y Cajal, que cuenta con el mayor número de pacientes trasplantados hasta ahora.

Assumpció Chiva recuperó la normalidad enseguida, pero a los diez días le tuvieron que repetir el trasplante porque empezaba un nuevo episodio. Y se curó. Totalmente. La repoblación funcionó.

Assumpció Chiva se recuperó en 7 días, después de estar muriéndose por una infección que no curaba

Volvió a comer "de todo, con sal y con azúcar, y nada de papillas", explica satisfecha. Ganó peso y energía. "Es como si de golpe se llenase de vida", describen los especialistas que hicieron el trasplante, Juan Pablo Horcajada, responsable de Infecciosas del Mar, y Roberto Güeri, dedicado especialmente a esta opción terapéutica, aún en mantillas.

"Sabemos que el grado de curación es del 95%, pero sólo lo planteamos en pacientes en situación desesperada, porque hay demasiadas incertidumbres en cuanto a la repercusión futura, al cabo de los años. Trasladar una nueva flora es prácticamente como trasladar un nuevo órgano que interviene en la absorción de los alimentos, en la regulación de la inmunidad, incluso en el estado de ánimo. Sabemos que le introducimos una microbiota que coloniza su intestino y le devuelve el equilibrio perdido que le estaba matando, pero no sabemos qué más añadimos", explican claramente los especialistas del Mar.

Es una cuestión de bioseguridad. La experiencia en el mundo es tan pequeña que no es posible saber si el cambio convertirá al paciente en obeso –"hay una demanda en Estados Unidos por ese motivo y experiencias en ratones que muestran cómo con el trasplante se traslada también la obesidad o el ser delgado"–. O si le provocará cambios en los procesos inflamatorios y eso derivará en un ataque al corazón al cabo de los años. O si tendrá repercusión en su sistema inmunitario o en el sistema nervioso central.

Porque en todos esos procesos tiene que ver el intestino y sus po-

LA LARGA HISTORIA DEL TRASPLANTE DE MICROBIOTA

Primer caso en 1958
Médicos de **Denver** administran heces como enema a pacientes con **enterocolitis fulminante**. Se curan.

Casos esporádicos
Más de 300 pacientes con infección por ***Clostridium difficile*** son tratados con donaciones fecales de personas sanas entre 1958 y el 2013.

Nueva visión del microbioma
El proyecto Microbioma revela en la primera década del siglo XXI la enorme **importancia de la microbiota intestinal** en la salud.

El estudio definitivo
Un **ensayo clínico publicado en 2013** en *The New England Journal of Medicine* demuestra que **el trasplante fecal es eficaz y seguro** para tratar la infección por *Clostridium difficile*.

ANA JIMÉNEZ

Por sonda, por colonoscopia o en cápsula

La incorporación de las heces disueltas en el intestino enfermo se puede hacer por varias vías. La empleada en el hospital del Mar es a través de una sonda naso-yeyunal, alojando el líquido en el yeyuno, el segundo tramo del intestino. También es posible por colonoscopia, llevando el líquido hasta el comienzo del colon, el ciego. Y hay una empresa norteamericana que ofrece la fabricación de cápsulas que contienen las heces que se quieren trasplantar en forma liofilizada, listas para tragar. El desarrollo prudente de esta opción terapéutica ha llegado hasta crear bancos de flora fecal en Francia y Holanda en donde se almacenan donaciones fecales de personas muy seleccionadas por su flora diversa y muy equilibrada.

bladores. "Por eso es una opción muy eficaz si la enfermedad compromete la vida", explica Horcajo. Sólo entonces. Al menos, de momento.

Se lo plantearon en el 2014 ante un primer caso. "Ahora está en las guías médicas, pero no hay protocolos. Por eso cuando nos lo propusimos ante el primer paciente, me puse en contacto con los ingleses que acababan de publicar en el *New England* sus resultados y les pedimos literalmente su protocolo, cómo lo habían hecho", explica Güeri.

Era importante la selección del donante, sólo lo han probado por ese motivo con familiares. Descartan toda clase de infecciones en sangre, como el virus de la he-

La poca experiencia en el mundo obliga a extremar la prudencia: no se conocen todos los efectos de la nueva flora

patitis C, el VIH y los HTLV linfocitarios. También descartan parásitos intestinales y buscan infecciones ocultas. "A un donante de 19 años lo rechazamos por un parásito poco común que dio señales. Si buscas, encuentras de todo", asegura Horcajada.

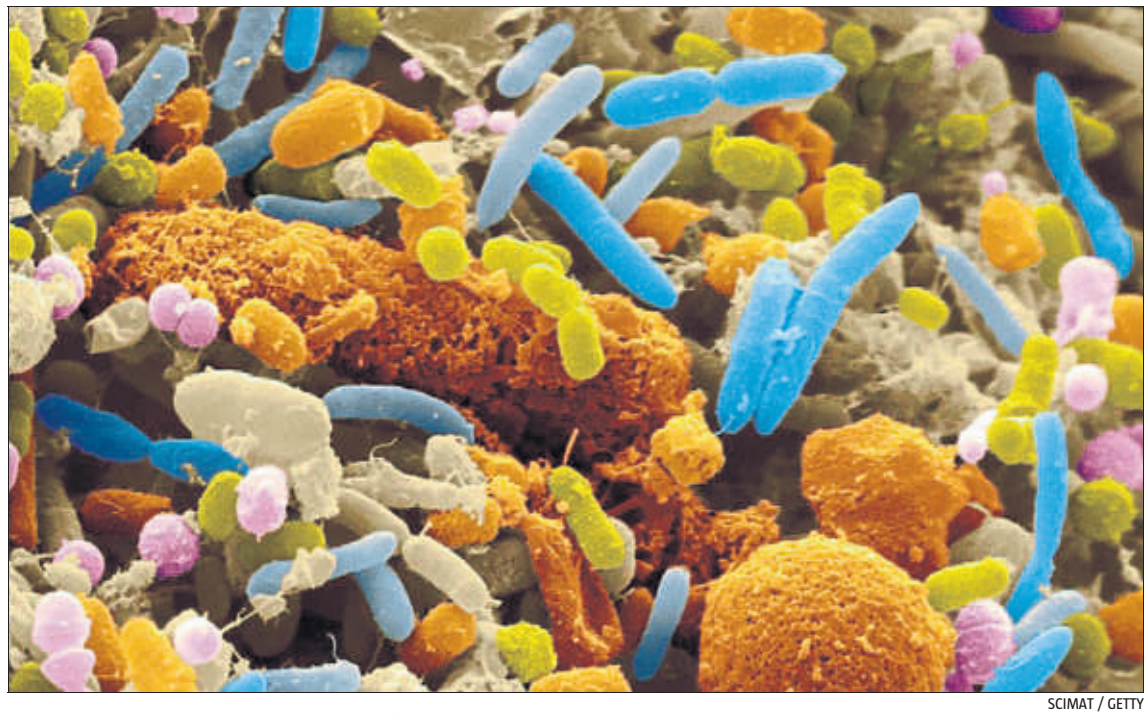
Con toda esa seguridad garantizada, los infectólogos toman 50 gramos de heces del donante que se baten en medio litro de suero fisiológico durante varias horas. La papilla marrón se cuela para que no haya fibras y, en este caso, se pasa por una sonda naso-yeyunal: que llega desde la nariz hasta ese segundo tramo del intestino delgado, "para impedir reflujos desagradables". El líquido pasa y las bacterias se quedan en los intestinos. Saben que las bacterias han prendido porque al cabo de siete días las deposiciones son normales y ni hay ruido intestinal: "Es espectacular".

Los pacientes tratados en el hospital del Mar tienen entre 99 y 87 años. Y la indicación actual es exclusivamente la sustitución de la flora intestinal cuando hay superbacterias o resistencias a los antibióticos, porque es una situación arriesgada. "Además, contamos ahora con nuevos tratamientos que están reduciendo con eficacia el número de los posibles candidatos a este trasplante", apunta Horcajada. Otros equipos están probando en enfermedad de Crohn, una grave dolencia inflamatoria.

Assumpció Chiva tiene planes para su cumpleaños: 100 el próximo 29 de agosto. "Una tarta tan grande como yo y mucha música, coplas". Fastidiada porque ahora le falla el oído y su problema de visión por degeneración macular no le deja leer, que es una de sus pasiones, se dedica a mirar revistas, una operación más sencilla para sus ojos azules cargados de ironía. "Los sábados vamos al centro comercial y pido un cruasán con jamón. Y café con leche. No sabes lo bueno que lo hacen".●

Los expertos piden que las heces se regulen como tejido

Calificarlas de fármacos limitaría el acceso al tratamiento



SCIMAT / GETTY

Una imagen de microscopía electrónica revela la diversidad de organismos de la microbiota intestinal

JOSEP CORBELLA
Barcelona

Un grupo de expertos de EE.UU. ha reclamado que la microbiota fecal se regule como un tejido, pero no como un fármaco, para que se pueda administrar a los pacientes que la necesitan y que se haga con garantías de seguridad.

La recomendación llega en un momento en que los trasplantes fecales se aplican de manera creciente para tratar de restablecer el equilibrio de la microbiota intestinal, pero sin que se hayan acordado normativas ni protocolos sobre cómo deben realizarse. En consecuencia, los trasplantes se realizan a veces con escasos controles de la microbiota trasplantada, lo cual conlleva un riesgo de transmisión de infecciones. Asimismo, se aplican para tratar enfermedades en las que no han demostrado ser eficaces, según han advertido los participantes en un reciente simposio sobre trasplantes de microbiota organizado por la Universidad de Maryland (EE.UU.).

En algunos casos los trasplantes se realizan con material donado por un familiar o amigo de los pacientes, o bien por personas del equipo médico. En otros, con material facilitado por un banco fecal que almacena y procesa muestras de heces de donantes para utilizarlas en tratamientos médicos.

La líder en este campo es OpenBiome, una organización sin ánimo de lucro con sede en Massachusetts (EE.UU.) que facilita muestras a hospitales para tratar a personas con alteraciones graves de la microbiota intestinal. Desde que fue fundada en el 2012, ha aportado muestras para 29.000 tratamientos, la mayoría de ellos en EE.UU., pero también en otros seis países, según datos facilitados por la propia institución en su web.

Los trasplantes de microbiota han demostrado ser eficaces y seguros para tratar a personas con una infección por la bacteria *Clostridium difficile* que no responde a los antibióticos. También se está investigando si son útiles para el tratamiento de la enfermedad de Crohn y para el síndrome del colon irritable. Y no se descarta que puedan serlo para prevenir trastornos relacionados con alteraciones de la microbiota intestinal como la obesidad, la diabetes tipo 2 o el cáncer colorrectal, aunque estas son hipótesis que no han sido demostradas por ahora.

El banco de muestras fecales OpenBiome ha distribuido material para 29.000 trasplantes en cinco años

La Agencia de Alimentos y Fármacos de EE.UU. (FDA) ha anunciado en distintas ocasiones en los últimos cuatro años su intención de regular este nuevo tipo de tratamiento. En España tampoco está regulado todavía.

La propuesta más reciente de la FDA prevé que los bancos de microbiota fecal como OpenBiome reciban una autorización como "nuevo fármaco experimental" para suministrar las muestras a los hospitales. Esta autorización no sería necesaria para tratamientos con muestras de microbiota donadas por familiares o amigos de los pacientes.

Según los organizadores del simposio de la Universidad de Maryland, sería un error regular las donaciones de microbiota fecal como fármacos experimentales porque cada muestra es diferente. "El material está formado por una comunidad de organismos muy dinámicos y metabólicamente activos", escriben en un artículo en el que explican las conclusiones del simposio que fue publicado el 15 de diciembre en la revista *Science*.

Una regulación de este tipo, argumentan, sería un obstáculo para que las donaciones de microbiota llegaran a pacientes que se beneficiarían de ellas. En lugar de esto, proponen que "los bancos de microbiota fecal se regulen de la misma manera que los establecimientos de tejidos celulares humanos". Esto permitiría a los bancos seguir distribuyendo el material a los hospitales como hasta ahora, pero les obligaría a cumplir determinadas reglas de selección de donantes y de buenas prácticas.

Según esta propuesta, "la selección de donantes incluiría una historia clínica y un examen médico para excluir a aquellos con enfermedades relacionadas con la microbiota intestinal, así como pruebas para todas las enfermedades transmisibles relevantes". Asimismo, los médicos deberían notificar a los bancos de microbiota cualquier efecto adverso del tratamiento. Y los datos sobre la eficacia y la seguridad de los trasplantes deberían compartirse en un registro nacional.●